

Registre Canadian d'Hypercholestérolémie Familiale Rapport de progrès pour 2019

6 JAN 2019

Chers collègues,

Nous sommes heureux de vous présenter le rapport de progrès HF Canada pour 2019. Nous tenons à vous remercier pour votre engagement, votre soutien et vos nombreuses contributions! N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez partager des nouvelles dans le domaine de l'HF. En 2020, nous espérons continuer à fournir des conseils aux patients atteints d'HF et d'autres troubles des lipoprotéines et favoriser l'accès à un diagnostic et à des traitements appropriés.

1. Mise à jour majeure du site internet de HF Canada

Vous pouvez maintenant consulter le nouveau site internet du registre HF Canada: www.fhcanada.net. N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez être inscrit sur notre liste de spécialistes en maladie lipidique afin que les patients atteints d'HF ou d'autres troubles lipoprotéiques puissent être référés à votre clinique. Contactez-nous si vous souhaitez avoir des diapositives Powerpoint spécifiques (seuls les fichiers PDF ont été téléchargés). N'hésitez pas à nous envoyer des documents de référence et de nouvelles réalisations dans le domaine de l'HF: nous serons heureux de les ajouter sur le site.

2. Registe HF Canada – mise à jour

Plus de 145 cliniciens et scientifiques répartis dans 19 centres universitaires au Canada composent le réseau HF Canada (Clinicaltrials.gov: NCT02009345). En incluant les coordonnateurs cliniques, infirmières, pharmaciens et les membres de l'industrie biopharmaceutique, ce sont plus de 250 personnes qui travaillent ensemble afin d'accroître la sensibilisation à l'HF au Canada. Les sites prêts à soumettre le projet à leur CER institutionnel doivent nous contacter pour obtenir des versions mises à jour de la proposition de projet, du formulaire de consentement et du questionnaire au patient, et pour obtenir de l'aide pour répondre aux lettres du CER. Coordonnées: www.fhcanada.net.

Brève description du registre:

Tel que mentionné dans les rapports précédents, le *James Hogg Research Centre* de St-Paul's Hospital, à Vancouver, fournit la plate-forme iCAPTURE utilisée pour la saisie de données du registre de HF Canada. Un accès sécurisé individuel à la base de données est donné une fois le projet approuvé localement. Les données saisies incluent l'historique

familial d'hypercholestérolémie et de maladies cardio-vasculaires, l'historique médical et chirurgical du patient, les signes physiques d'HF et le profil de médication du patient. La plateforme contient un algorithme établissant un score pour le diagnostic de l'HF selon les critères de Simon-Broome, du *Dutch Lipid Clinic Network Criteria* (DLCNC) et de la nouvelle définition canadienne, de même qu'un algorithme pour calculer un niveau de LDL-C basal pour les patients sous hypolipémiants dont le niveau de LDL-C prétraitement est inconnu

Les résultats préliminaires des 3195 premiers patients du registre HF Canada ont été publiés dans *Atherosclerosis* en 2018 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30270080>). Le registre compte à l'heure actuelle 4458 patients avec HF ou autre désordre des lipoprotéine.

Le transfert en masse de données déjà existantes est également possible: l'équipe IT d'iCAPTURE peut reformater et télécharger les données sur la base de données et accorder l'accès aux utilisateurs. Des fonds provenant de l'industrie pour l'initialisation du registre sont disponibles si nécessaire pour le traitement de données des centres locaux.

3. Registre de patients avec HF Homozygote

Nous sommes heureux de vous informer qu'une subvention de recherche a été octroyé au réseau HF Canada, lors de la compétition: "Knowledge Synthesis Grant: Socio-Economic Burden of Inherited Disease". Nous avons soumis un projet intitulé «Homozygous FH in Canada» et nous sommes financés pour un an. Voici un bref résumé du projet:

*...Most HoFH patients develop significant ASCVD in their teens and early adulthood. Data from other countries show a median survival of HoFH patients at < 40 years of age. Clinical outcomes in HoFH patients, especially ASCVD events (fatal and non-fatal myocardial infarctions, strokes and peripheral vascular disease) and severe, calcific aortic stenosis are difficult to capture, in part because of the rarity of the disorder and the lack of registry focusing on this disease. Our **first objective** will be to obtain a comprehensive registry of HoFH in Canada. In our **second objective**, we will perform three systematic reviews and meta-analyses in HoFH patients a) examine the quality of life (QoL), b) the risk of ASCVD and deaths and c) the risk of calcific aortic stenosis and aortic valve replacement on HoFH patients. Based on the results of the first objective, we will be able to estimate the burden of disease and cost to society caused by HoFH; our **third objective** will be to estimate the life-long costs to society for HoFH patients in Canada. Lastly, we plan to use this data at provincial levels to provide HoFH patients access to care, including PCSK9 inhibitors, orphan drugs such as lomitapide and techniques, especially extracorporeal LDL filtration or apheresis. Gene therapy using adeno-associated viruses (AAV) has the potential to offer a new modality of treatment. The use of novel agents, such as Evinacumab, a fully human antibody directed against Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), and Gemcabene that lowers LDL-C in a LDLR independent fashion. Gene editing, using CRISPR/Cas9 may one day be used against PCSK9 and ANGPTL3 to treat HoFH. In our **forth objective**, we will use the data generated by this grant to implement change within provincial health care systems, with the Canadian Organization for Rare Diseases (CORD) and the Réseau Québécois des maladies orphelines (RQMO). This work will provide important new health-*

related knowledge about the determinants of ASCVD risk and phenotypic manifestations of HoFH in Canada and examine the quality of life and burden to the healthcare system.

Avec ce projet, nous aimerions caractériser en profondeur l'HoFH au Canada et pour cela, nous devons capturer les patients HoFH dans un registre unique. Nous avons mené un sondage l'été dernier et grâce à votre collaboration, nous avons identifié 79 patients uniques atteints de HoFH à travers le Canada. L'âge moyen était de $36,7 \pm 20,6$ ans; 54% des patients étaient des hommes. Si vous suivez un patient atteint d'HoFH, veuillez nous contacter pour discuter et n'hésitez pas à transmettre cette annonce à vos collègues avec patients HoFH. Aux fins du registre, nous prévoyons inclure tout patient HoFH vivant en 2008 afin que nous puissions fournir des courbes de survie de Kaplan-Meier. Les données collectées incluent la ou les mutations (si connue(s)), l'âge au diagnostic, les valeurs de lipides et lipoprotéines lipidiques dans le temps et les médicaments, les effets de l'aphérese/plasmaphérese des LDL et les traitements expérimentaux. Surtout, nous aimerions capturer tous les événements cardiovasculaires, y compris l'imagerie et les interventions (ACS, STEMI, NSTEMI), TAVI/AVR, CABG/PCI, arythmies, CHF, PAD (bypass, endartériectomie), accidents vasculaires cérébraux, sténose aortique, comme présenté dans un case-report que nous avons récemment publié:

The Lifelong Burden of Homozygous Familial Hypercholesterolemia.

Banerjee A, Alothman L, Couture P, Bergeron J, Bélanger AM, Ruel I, Genest J.

Can J Cardiol. 2019 Oct;35(10):1419. PMID: 31521416

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31521416>

Enfin, tout en travaillant sur un registre canadien de patients HoFH, nous collaborerons avec l'initiative « HoFH International Clinical Collaborators » (HICC) des Pays-Bas, rassemblant des informations sur les patients HoFH dans le monde entier. Nous utilisons une base de données sécurisée RedCap, et les données recueillies sont similaires à celles requises pour l'initiative canadienne. Si vous êtes d'accord, nous pouvons soumettre vos données sous votre nom. Veuillez trouver ci-joint les dernières données du registre HICC, présentées lors du dernier « FH Global Summit » en octobre 2019.

Nous espérons que vous vous joindrez à nous pour ces deux initiatives afin que nous puissions mieux caractériser cette maladie orpheline. Nous vous tiendrons informés de l'avancement de ce projet.

4. PUBLICATIONS en 2019

Voici une liste de quelques revues systématiques et méta-analyses canadiennes sur l'HF publiées en 2019. N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez une copie pdf de ces articles.

Estimating the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis.

Kramer AI, Trinder M, Brunham LR.

Can J Cardiol. 2019; 35(10):1322-1331.

PMID: 31500889

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31500889>

Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Arterial Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis.

Akiyamen LE, Tu JV, Genest J, Ko DT, Coutin AJS, Shan SD, Chu A.
Angiology. 2019;70(8):726-736.

PMID: 30871330

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30871330>

Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI for Achilles tendon xanthoma in people with familial hypercholesterolemia: A systematic review.

Scott A, Zahradnik TM, Squier K, Beck C, Brunham LR.
J Clin Lipidol. 2019;13(1):40-48.

PMID: 30503304

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30503304>

Genetic testing for familial hypercholesterolemia: Impact on diagnosis, treatment and cardiovascular risk. Lee S, Akiyamen LE, Aljenedil S, Rivière JB, Ruel I, Genest J. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(12):1262-1270.

PMID: 30755017

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30755017>

Risk factors for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis.

Akiyamen LE, Genest J, Chu A, Inibhunu H, Ko DT, Tu JV.
J Clin Lipidol. 2019;13(1):15-30.

PMID: 30527766

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30527766>

ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants.

Iacocca MA, Chora JR, Carrié A, Freiburger T, Leigh SE, Defesche JC, Kurtz CL, DiStefano MT, Santos RD, Humphries SE, Mata P, Jannes CE, Hooper AJ, Wilemon KA, Benlian P, O'Connor R, Garcia J, Wand H, Tichy L, Sijbrands EJ, Hegele RA, Bourbon M, Knowles JW; ClinGen FH Variant Curation Expert Panel.

Hum Mutat. 2018;39(11):1631-1640.

PMID: 30311388

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30311388>

5. Registre HF Canada: collaboration avec le EAS-FHSC

La collaboration EAS-FH Studies (FHSC) est une initiative mondiale dirigée par le Prof Kausik Ray (Imperial College London, Royaume-Uni) avec pour mission de permettre à la communauté médicale et mondiale de caractériser, dans leurs pays ou organisations respectives, la façon dont l'HF est détectée et gérée, dans le but de promouvoir un diagnostic précoce et un traitement plus efficace de cette condition. L'initiative inclut maintenant 69 pays, 87 « lead investigators » et compte 61,650 patients provenant de 59 pays. Veuillez utiliser le lien suivant pour télécharger la dernière lettre d'information du FHSC (NOV2019), comprenant les réalisations les plus récentes en HF au Canada, en Allemagne, en Égypte et en Irak.

[https://cdn.ymaws.com/www.eas-](https://cdn.ymaws.com/www.eas-society.org/resource/resmgr/fhsc/newsletters/newsletter_issue_10_nov_20.pdf)

[society.org/resource/resmgr/fhsc/newsletters/newsletter_issue_10_nov_20.pdf](https://cdn.ymaws.com/www.eas-society.org/resource/resmgr/fhsc/newsletters/newsletter_issue_10_nov_20.pdf)

6. Réunion du réseau HF Canada 2019

La réunion annuelle du réseau HF Canada s'est tenue le 30 mai 2019 à l'amphithéâtre Drs Sylvia et Richard Cruess de l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill à Montréal, Qc. Cet événement «Montreal Cholesterol Summit» était accrédité par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et était principalement destiné aux résidents et aux médecins impliqués dans la prévention des maladies cardiovasculaires dans le but principal d'accroître la sensibilisation à l'HF au Canada. Un panel international de conférenciers, dont le récipiendaire du prix Lucian 2019, le Dr Nabil Seidah pour sa découverte de PCSK9, ont présenté entre autres certains essais cliniques de PCSK9, les nouvelles lignes directrices canadiennes sur le cholestérol 2019, la génétique des troubles lipoprotéiques et les politiques publiques de diagnostic génétique, présentations qui ont été suivies d'une discussion et d'un forum public.

À RETENIR: la prochaine réunion annuelle se tiendra à Vancouver, possiblement en octobre. Plus de détails à venir.

INITIATIVES EN COURS

7. Une stratégie pour un diagnostic moléculaire de l'HF est en discussion

Des initiatives sont en cours dans quelques sites à travers le Canada afin de mettre sur pied le dépistage génétique (diagnostic moléculaire) de l'HF, principalement en Ontario, Colombie-Britannique et au Québec. Par exemple, le Core Molecular Diagnostic Laboratory au CUSM, à Montréal, offre le dépistage génétique de l'HF dans un laboratoire clinique homologué, ou certifié (CLIA #99D1042152). Rapidement, l'analyse inclut 1) le test du variant familial lorsqu'il est connu; 2) en l'absence de variant familial connu: séquençage NGS des gènes *LDLR*, *APOB* et *PCSK9* (MiSeq); 3) l'analyse de délétions/duplications dans le gène du *LDLR* par MLPA. Pour plus de détails, n'hésitez pas à contacter le directeur du labo CMDL Dr Jean-Baptiste Rivière: jean-baptiste.riviere@mcgill.ca.

8. Calculateur de risque d'HF: une application pour le diagnostic d'HF

Assurez-vous d'utiliser la version la plus récente du Calculateur de risque d'HF puisqu'elle est constamment mise à jour. La version actuelle est 1.4.0. Pour les utilisateurs des plateformes iPhone ou Android, vos appareils devraient avoir automatiquement mis à jour l'application mais pour les PC/Windows, vous devez manuellement télécharger la nouvelle version à partir du lien suivant: <http://www.circl.ubc.ca/cardiorisk-calculator.html>.

L'application fournit le LDL-C de référence imputé mais fournit également un diagnostic clinique d'HF basé sur la définition canadienne ainsi que sur les critères d'HF connus (DLCNC et Simon-Broome). L'outil est maintenant disponible gratuitement pour tous les professionnels de la santé; il génère un rapport pouvant être enregistré, qu'on peut ensuite ajouter au dossier médical du patient.

9. Études en cours sur l'utilisation d'un inhibiteur de la PCSK9 pendant la grossesse

Les données sur l'utilisation d'un inhibiteur de la PCSK9 (PCSK9i) pendant la grossesse font défaut. Par conséquent, si l'une de vos patientes recevait un inhibiteur de la PCSK9 juste avant ou pendant sa grossesse (peu importe la durée du traitement, la dose et à quel moment il a été pris entre le premier jour du dernier cycle menstruel jusqu'à la fin de la grossesse), elles peuvent s'inscrire à des essais cliniques spécifiques en cours (registres). Les registres recherchent également des femmes enceintes avec HF ou ASCVD non exposées aux PCSK9i (groupe contrôle avec maladie) et des femmes enceintes sans HF ou ASCVD non exposées aux PCSK9i (groupe contrôle sans maladie).

Les experts de MotherToBaby, une organisation à but non lucratif, sont chargés de la collecte des données. Veuillez utiliser le lien suivant pour plus d'information:

<https://mothertobaby.org/ongoing-study/high-cholesterol/>.